

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УО "ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ОРДЕНА ДРУЖБЫ НАРОДОВ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ"

ДОСТИЖЕНИЯ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ, КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ

Материалы 68-ой научной сессии сотрудников университета

31 января – 1 февраля 2013 года

ВИТЕБСК - 2013

УДК 616+615.1+378
ББК 5Я431-52.82я431
Д 70

Редактор:

Профессор, доктор медицинских наук В.П. Дейкало

Заместитель редактора:

доцент, кандидат медицинских наук С.А. Сушков

Редакционный совет:

Профессор В.Я. Бекиш, д.ф.н. Г.Н. Бузук, профессор В.С. Глушанко, профессор С.Н. Занько, профессор В.И. Козловский, профессор Н.Ю. Коневалова, д.п.н. З.С. Кунцевич, профессор Н.Г. Луд, д.м.н. Л.М. Немцов, доцент Э.А. Аскерко, профессор В.И. Новикова, профессор В.П. Подпалов, профессор М.Г. Сачек, профессор В.М. Семенов, профессор А.Н. Щупакова, доцент Ю.В. Алексеенко, доцент С.А. Кабанова, доцент Л.Е. Криштопов, доцент С.П. Кулик, доцент В.В. Столбицкий, доцент И.А. Флоряну

Д 70 Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации.

Материалы 68-й научной сессии сотрудников университета. – Витебск:
ВГМУ, 2013. – 663 с.

ISBN 978-985-466-633-4

Представленные в рецензируемом сборнике материалы посвящены проблемам биологии, медицины, фармации, организации здравоохранения, а также вопросам социально-гуманитарных наук, физической культуры и высшей школы. Включены статьи ведущих и молодых ученых ВГМУ и специалистов практического здравоохранения.

УДК 616+615.1+378
ББК 5Я431+52.82я431

© УО «Витебский государственный
медицинский университет», 2013

ISBN 978-985-466-633-4

Растительный источник		Содержание суммы проантоцианидинов в сухом сырье, в %.
17.	Конского щавеля корни (Улановичи)	4,955
18.	Лапчатки серебристой трава (Улановичи)	4,398
19.	Рябины листья (Улановичи)	3,483
20.	Сосны кора (Мазурино)	7,037
21.	Сосны кора (Улановичи)	5,042
22.	Черники побеги (Лятохи)	5,247

В процентном содержании суммы проантоцианидинов в лекарственных растениях колеблется от 2,037 % до 8,177 %. Отличились высоким содержанием проантоцианидинов брусники побеги (8,177 %) и сосны кора (7,037 %), в меньших количествах проантоцианидины содержатся в листьях дуба (2,037 %) и коре дуба (2,351 %).

Наиболее детально было изучено содержание проантоцианидинов в корневищах земляники. Установлено, что содержание проантоцианидинов колеблется от 3,130% до 5,167%. Наибольшее содержание обнаружено в корневище земляники, собранной в п. Улановичи.

Выводы. Выявлены новые источники проантоцианидинов. Наибольшее содержание проантоцианидинов находится в побегах брусники, коре сосны, коре ели, побегах черники, коре березы, корнях конского щавеля, траве лапчатки серебристой, корневищах земляники. Наименьшее содер-

жание проантоцианидинов находится в листьях рябины, листьях боярышника, коре и листьях дуба.

Литература:

1. Левданский В.А., Бутылкина А.И., Иванченко Н.М., Кузнецов Б.Н. Экстрактивная переработка коры ели сибирской в ценные химические продукты// Химия растительного сырья.— 2011.— №1.— С.93-99.
2. Спрыгин В.Г., Кушнерова Н.Ф. Природные олигомерные проантоцианидины— перспективные регуляторы метаболических нарушений// Вестник ДВО РАН.— 2006.— №2.— С.81-90.
3. Бузук Г.Н., Ловкова М.Я., Ершик О.А., Солодова С.М. Новый источник проантоцианидинов с противоартритной активностью— корневища с корнями сабельника болотного (COMARUM PALUSTRE L.)// Доклады академии наук.— 2008.— Т. 421, №4.— С. 546-548.

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕСТА СРАВНИТЕЛЬНОЙ КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ В СТАНДАРТНЫХ СРЕДАХ ДЛЯ КЛОПИДОГРЕЛЯ С ЦЕЛЬЮ ОЦЕНКИ РАЗЛИЧИЙ РАСТВОРЕНИЯ IN VIVO

Сеткина С.Б., Хишова О.М.

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
УО «Витебский государственный медицинский университет»

Актуальность.

В настоящее время тест сравнительной кинетики растворения рассматривается как универсальный тест для предварительного выявления возможных отклонений биодоступности in vivo от ожидаемой величины и используется как в рамках оценки проводимых изменений лекарственной формы на различных этапах жизненного цикла, так и для оценки предварительной сравнительной

биодоступности воспроизведенных лекарственных форм. Основанием для данной экстраполяции является тот факт, что абсорбции в организме подвергается высвобождающаяся и переходящая в раствор часть действующего вещества, а исходя из кинетики высвобождения, можно предположить отдел желудочно-кишечного тракта, где отмечается его высвобождение в определенном количестве. Задачей является разработка таких условий прове-

дения теста, которые позволяли бы с максимальной точностью определить поведение лекарственного средства (ЛС) в организме и построить математическую модель, описывающую взаимосвязь между установленными свойствами лекарственной формы *in vitro* и ожидаемыми характеристиками *in vivo*.

Цель исследования:

изучение возможности применения теста сравнительной кинетики растворения в стандартных средах для оценки высвобождения и биодоступности *in vivo* ЛС клопидогрель.

Материал и методы.

Для проведения оценки были использованы данные о физико-химических свойствах соединения метил-(+)-S- α -(o-хлорофенил)-6,7-дигидротиено (3,2-с)пиридин-5(4H)-ацетат гидроген сульфат (МНН – клопидогрель), по кинетике высвобождения *in vitro* и по фармакокинетике ЛС с МНН клопидогрель.

Клопидогрель относится ко II классу соединений по биофармацевтической классификационной системе (БКС), поскольку характеризуется низкой растворимостью и высокой проницаемостью. Для всех соединений данной группы растворимость и кинетика растворения являются критическими параметрами, определяющими биодоступность *in vivo*. Возможность прогнозирования поведения соединений данной группы *in vivo* основывается на тесте кинетики растворения, максимально приближенном к физиологическим условиям высвобождения и растворения действующего вещества в желудочно-кишечном тракте. Клопидогрель представляет собой слабое основание, в связи с чем, предсказать его поведение *in vivo* представляется еще более сложным, нежели для слабых кислот либо нейтральных соединений II класса БКС. Это обусловлено тем, что ввиду физико-химических свойств, соединения со свойствами слабых оснований растворяются при очень низких значениях и являются очень чувствительными к незначительным изменениям данного показателя, а также к имеющейся существенной межиндивидуальной и внутрииндивидуальной вариабельности значений при состоянии натощак и после еды. Изменение растворимости при изменении значения pH для данных соединений носит экспоненциальный характер, в то время как даже влияние сурфактантов

и объема среды растворения носит линейный характер.

С учетом фармакокинетики и физико-химических свойств клопидогреля, особый интерес с точки зрения моделирования поведения данной формы в организме, представляет собой среда, воспроизводящая среду растворения в желудке. Поскольку именно в этом отделе желудочно-кишечного тракта клопидогрель может перейти в растворенное состояние и затем всосаться в верхней трети тонкого кишечника и поступить в системный кровоток. Фармакопейные условия проведения теста сравнительной кинетики растворения предполагают pH первой среды на уровне 1,2, что представляет собой достаточно благоприятную среду растворения для данного малорастворимого вещества со свойствами слабого основания. При этом большинством исследований желудочного pH было продемонстрировано, что значение данного показателя натощак существенно варьируется в популяции, при этом средние значения лежат в интервале от 1,5 до 1,9. С учетом существенных различий в растворимости клопидогреля как слабого основания при значениях pH от 1,2 до 2,0 можно сделать вывод, что проведение теста сравнительной кинетики растворения в стандартной среде растворения приводит к завышению результатов растворения и ожидаемой биодоступности действующего вещества. Это хоть и является применимым к референтному и воспроизведенному препаратам, однако существенно снижает как прогностическую ценность теста, так и не позволяет в полной мере определить возможные существенные различия технологических форм, которые могут стать критическими при более жестких условиях растворения *in vivo*. Следовательно, более адекватной для моделирования поведения ЛС в организме будет среда, имеющая значение pH на уровне порядка 1,6. Данной характеристикой обладают специальные биорелевантные среды, отражающие совокупность физико-химических параметров среды растворения в частности в просвете желудка натощак (например, FeSSGF).

Для соединений II класса БКС вторым важным аспектом, определяющим их параметры растворения, является объем среды растворения. Объем растворителя, используемой при стандартной модели теста сравнительной кинетики растворения,

составляет 1000 мл. Однако данный объем не является адекватным применительно к объему среды, присутствующему в просвете желудка в состоянии натощак, который даже в случае приема лекарственного средства со стаканом воды составляет порядка 200-300 мл. Для малорастворимых веществ различие объема растворения в 3 раза представляется критическим параметром, поскольку в этом случае в раствор может перейти в зависимости от pH среды значительно меньше действующего вещества, что, соответственно, окажет непосредственное влияние на оценку биодоступности.

Важными с точки зрения моделирования приближенной к физиологическим условиям растворения являются и иные параметры среды растворения: буферная емкость, осмолярность, вязкость, наличие поверхностно-активных веществ, ионная сила. Буферная емкость содержимого желудка натощак существенно ниже, нежели моделируемая стандартными средами, в связи с чем с учетом изменения pH раствора при переходе в раствор действующего вещества со свойствами слабого основания можно ожидать большее повышение pH в физиологических условиях и, соответственно, снижение последующей растворимости, нежели это моделируется в тесте с использованием стандартных сред. Стандартная среда от физиологической среды отличается содержанием поверхностно-активных веществ, что в ряде случаев учитывается путем добавления натрия лаурилсульфата. Более приближенным к физиологическим условиям представляется добавление в среду растворения натрия таурохолата, как имитатора присутствующих желчных кислот, пепсина, а также лецитина, как поверхностно активного вещества (поверхностное натяжение желудочного содержимого лежит в интервале значений от 35 до 50 мН/м). Данные компоненты могут существенным образом повы-

шать растворимость плохорастворимых веществ выше уровня, наблюдаемого в водных растворах.

Результаты и обсуждение.

На основании проведенного анализа был сделан вывод, что с учетом физико-химических и фармакокинетических свойств клопидогреля тест сравнительной кинетики растворения с использованием стандартных сред не отражает в полной мере физиологических условий растворения действующего вещества и имеет высокую долю вероятности завышения получаемых результатов растворимости как показателя биодоступности. Низкая корреляция с физиологическими условиями повышает риск нивелирования значимых различий между референтной и сравниваемыми формами данного ЛС, снижает прогностическую ценность данного теста при проведении технологической разработки воспроизведенных форм данного ЛС.

Выводы. С целью повышения корреляции между получаемыми данными *in vitro* и *in vivo* для соединений II класса по БКС со свойствами слабых оснований должны использоваться биореlevantные среды.

Литература:

1. Dressmann, JB. In vitro-in vivo correlation for lipophilic, poorly water-soluble drugs / JB. Dressmann, C. Reppas // Eur J Pharm Sci. 2000;11 Suppl 2:73-80.
2. Development of dissolution tests on the basis of gastrointestinal physiology. / S. Klein [et al.]. // Pharmaceutical dissolution testing. Editors Dressman J, Kraemer J. Boca Raton: Taylor & Francis; 2005. P.193-228.
3. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability / GL. Amidon [et al.]. // Pharm Res. 1995;12(3):413-20.

НОВАЯ ЦВЕТНАЯ РЕАКЦИЯ НА 2-ГИДРОКСИ-3,5-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛ-N-ФЕНИЛ-АНИЛИН

Чалый Г.Ю., Хейдоров В.П.

УО «Витебский государственный медицинский университет»

Признание особой роли гипохлорита в медицине и фармации отмечено включением его в ведущие фармакопеи мира (США, Европы, России,

Японии, РБ и др.) не только в качестве реактива, но и как лекарственного средства. Уникальные химико-биологические свойства гипохлорита, которые